

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-189541

(43)Date of publication of application : 13.07.1999

(51)Int.Cl.

A61K 35/78  
A61K 35/78  
A61K 7/00  
A61K 7/48  
A61K 9/06

(21)Application number : 09-360108

(71)Applicant :  
EAG KK  
KUBO MICHITOKU  
MATSUDA HIDEAKI  
DOI HIROO

(22)Date of filing : 26.12.1997

(72)Inventor :  
KUBO MICHITOKU  
MATSUDA HIDEAKI  
INUMA MUNEKAZU

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR MELANOGENETIC INSUFFICIENCY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having excellent promoting effects on melanin production, capable of preventing and improving melanogenetic insufficiency of trichopoliosis, leukoplasia, etc., by including Piper Methysticum or its extract as an active ingredient.

SOLUTION: This therapeutic agent comprises Piper Methysticum (a plant of the genus Piper of the family Piperaceae, called 'Kaba' or 'Kawa' in Japanese, herbaceous bush distributed in the Oceania district) or its extract as an active ingredient. The therapeutic agent can be used as it is or formulated with a component useful for a cosmetic, a quasi medicine, a medicine or the like and used. Preferably the inhibitor contains 0.0001-20 wt.% calculated as a dried solid content of the plant in the whole composition. The inhibitor can be used by an application such as oral administration, topical administration, etc., preferably applied to the skin as an external preparation for skin simply.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

22.12.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189541

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 35/78	A E D	A 6 1 K 35/78	A E D C
	A D A		A D A
7/00		7/00	K
			W
7/48		7/48	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-360108	(71) 出願人	598001043 イー・アー・ジー株式会社 大阪府大阪市中央区谷町7丁目6番26号
(22) 出願日	平成9年(1997)12月26日	(71) 出願人	598001054 久保 道徳 大阪府堺市晴美台2丁目21番8号
		(71) 出願人	598001065 松田 秀秋 大阪府羽曳野市はびきの4-14-23
		(71) 出願人	598001076 土井 啓雄 大阪府大阪市天王寺区勝山2丁目2-10
		(74) 代理人	弁理士 辻本 一義 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラニン産生不全症治療剤

(57) 【要約】

【解決手段】 ピパーメチシクム (P i p e r M e t h y s t i c u m) またはその抽出物を有効成分として含有するものとしており、皮膚外用剤や経口投与剤とすることができる。

【効果】 メラニン産生促進効果に優れたものであり、皮膚外用剤、経口投与剤などとして好適に使用することができ、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を予防、改善することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ピパーメチシム（Piper Methysticum）またはその抽出物を有効成分として含有することを特徴とするメラニン産生不全症治療剤。

【請求項2】 皮膚外用剤であることを特徴とする請求項1記載のメラニン産生不全症治療剤。

【請求項3】 経口投与剤であることを特徴とする請求項1記載のメラニン産生不全症治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を予防、改善することができる治療剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】表皮あるいは毛髪に存在するメラニン産生細胞より産生されるメラニンは、角化細胞に移行され、角化細胞の増殖、分化に伴い組織に供給分散される。この際、組織に供給されるメラニンの量的および質的差異により、組織の色調が決定される。シミ、ソバカス、色黒や、ステロイドなどの薬物により皮膚の黒化症などの色素沈着症は、皮膚にメラニン色素が過剰に沈着するために発生する疾患である。

【0003】一方、メラニン産生能の欠落あるいは低下の結果、加齢に伴い白毛症や皮膚の白斑が起こる。白毛症とは限局性島状に白色の毛の生ずる現象をいい、毛嚢内のメラノサイトのチロシナーゼの酵素活性の不全に伴う、メラニン形成低下が主因である。このメラニンは、動植物界に広く分布しているが、脊椎動物においては、メラノサイト中に細胞質顆粒メラノソームで、チロシンがチロシナーゼにより酸化されて、ドーパ、ドーパキノンが生成され、さらにドーパキノンは紫外線による自動酸化によってインドールキノンなどになり、複雑な経路を経てメラニンが生成されることが知られている。このようなメラニン産生不全は、男女を問わず美容上好ましくないものである。

【0004】しかし、白毛症の治療法としては、もっぱら染剤で染めるのがほとんどで、治療剤としても種々の毛髪化粧料が報告されているが、根本的な治療剤として広く応用されるに至っていないものはない。

【0005】白斑は原発疹の一種で、メラニン色素脱失によって生じた斑をいい、最も症例数の多い尋常性白斑は、内分泌、自律神経機能障害、内部臓器疾患などの全身性変調が素因となり、皮膚の一部に境界鮮明なメラニン色素脱失をきたしたものである。このような白斑症に対しても現在、適切な治療剤はない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】そのため、本発明は、メラニン産生促進効果に優れ、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を予防、改善することができる治療剤を提供することを目的としてなされたものであ

る。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは鋭意研究を行った結果、特定の植物またはその抽出物を有効成分とする物質が、メラニン産生促進効果に優れ、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を予防、改善することができることを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明のメラニン産生不全症治療剤は、ピパーメチシム（Piper Methysticum）またはその抽出物を有効成分として含有するものである。

【0009】本発明で用いられるピパーメチシムは、コショウ科コショウ属の植物で、和名を「カバ」あるいは「カワ」と称され、オセアニア地方に分布する草本性低木である。その根あるいは根茎をポリネシア人やメラネシア人の間では「カワカワ飲料」として伝統的な儀式や行事の際に飲用されるものであるが、そのメラニン産生促進効果については知られていなかった。本発明においては、この植物を構成する部位全てまたは葉、茎、根、根茎、花などの一部をそのまま用いることができ、これらを乾燥した後、粉碎して粉末状にして用いることもできる。

【0010】また、本発明においては、この植物の抽出物を用いることもできる。抽出物を得る方法としては、例えばこの植物の葉、茎、根、根茎、花などを、水および／または親水性有機溶媒からなる抽出溶媒を用いて抽出液を得る方法、さらにこのような抽出液から凍結乾燥、噴霧乾燥、減圧留去などにより粉末を得る方法などが挙げられる。親水性有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどの炭素数が1～4の低級アルコール、アセトンなどが挙げられる。特に、エタノールが好ましい。これらの溶媒は単独でも、2種以上を組み合わせ使用してもよい。また、水とこれらの親水性有機溶媒を混合して使用してもよい。好ましい抽出溶媒としては、含水アルコールが挙げられ、特に含水エタノールが好ましい。これらの抽出溶媒の使用量は特に制限されないが、例えばエキス剤、チンキ剤などを製する際に用いられる冷浸法、温浸法、パーコレーション法などを適用することができる。

【0011】得られた抽出液はそのまま、またはさらに濃縮したり、希釈したり、精製したりして用いることができる。さらに、これらの抽出液や粉末を、カラムクロマトグラフィーなどを用いて精製することにより、単一成分としたものを用いることもできる。

## 【0012】

【発明の実施の形態】本発明のメラニン産生不全症治療剤は、そのまま使用してもよいが、通常の化粧料、医薬部外品、医薬品などに用いられる成分と混合したものとする事ができる。この場合、前記植物またはその抽出物は、全組成中に植物の乾燥固形分（抽出物

出に用いた植物の乾燥固形分)として0.0001~20重量%、好ましくは0.01~10重量%含有したものとすることができる。

【0013】このようにして得られる本発明のメラニン産生不全症治療剤は、例えば経口投与、局所投与などの方法で用いることができるが、皮膚外用剤として皮膚に塗布するのが簡便であり好ましい。ここで、皮膚外用剤としては、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤などの薬用外用剤、クリーム、化粧水、乳液、ファンデーション、油性化粧料、パック剤、皮膚洗浄剤などが挙げられる。

【0014】これらの皮膚外用剤は、通常の方法によって製造することができる。その際には、前記植物またはその抽出物のほか、通常の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば油剤、界面活性剤、保湿剤、薬効成分、アルコール類、防腐剤、増粘剤、色素、香料などを、本発明の効果を損なわない範囲で適宜組み合わせ合わせて配合することができる。

【0015】次に、本発明のメラニン産生不全症治療剤に含有するピパーメチシム抽出物のメラニン産生促進効果について説明する。

(ピパーメチシム抽出物の調製) ピパーメチシムの乾燥根茎を粉碎した後、10倍量の50%エタノールで2時間、2回熱時抽出した。抽出液を熱時ろ過し、ろ液

を減圧下で濃縮し、凍結乾燥を施して、乾燥50%エタノール抽出エキス(以下、PM-extと略記する)を11.5%の収率で得た。

(メラニン産生促進効果) 上記で得られた抽出エキスについて、メラニン産生促進効果を調べた。

【0016】すなわち、H. S. Mason (Biochem. Biophys. Acta., 111, 134 (1965)), T. Nagatsu (Experientia, 28, 634 (1972))の方法に準じて、基質ドーパ溶液(0.03%, pH6.8リン酸緩衝液に溶解)0.5mlに酵素チロシナーゼ液(135U/ml, pH6.8リン酸緩衝液に溶解)0.5mlを加え、25°C、5分間インキュベートした後に、さらに表1に示す濃度の被検液0.5mlを加え、60分間インキュベートした。そして、1N塩酸0.2mlで反応を停止させ、3,000rpm、15分間の遠心分離にて沈渣を得た。この沈渣をさらに6N塩酸1mlで1回、蒸留水2mlで2回の遠心分離にて洗浄後、2mlのソルエン(パッカード社製)に溶解した。溶解しにくいときは、ソニケーターにて強制溶解させた。溶解液の吸光度を400nmで測定し、標準品メラニンの吸光度曲線からメラニン量を算出した。結果を表1に示す。

【0017】

【表1】

被検体	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	産生メラニン量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	促進率 (%)
対照	—	69.4 ± 0.4	—
PM-ext	50	68.1 ± 0.8	-2.0
	200	66.6 ± 0.7	-4.0
	500	84.9 ± 6.2	22.2
	1000	204.6 ± 56.4	194.7

【0018】表1に示した如く、PM-extは微量でドーパからのメラニン産生を顕著に促進した。

【0019】

【実施例】(実施例1) 表2に示す組成のエモリエントクリームを常法により製造した。

【0020】得られたクリームは、メラニン産生促進効果に優れたものであり、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を改善することができた。

【0021】

組	成	(重量%)
ステアリン酸		2.0
ステアリルアルコール		7.0
還元ラノリン		2.0
スクワレン		5.0
オクチルデカノール		6.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル		3.0
親油型モノオキシステアリン酸グリセリン		2.0
香料		0.3
防腐剤、酸化防止剤		適量
プロピレングリコール		5.0
PME-ext		1.0
精製水		全体で100となる量

【0022】（実施例2）表3に示す組成のエモリエントローションを常法により製造した。

【0023】得られたローションは、メラニン産生促進効果に優れたものであり、白毛症および白斑症などのメ

ラニン産生不全症を改善することができた。

【0024】

【表3】

組	成	(重量%)
ステアリン酸		0.2
セタノール		1.5
ワセリン		3.0
ラノリンアルコール		2.0
流動パラフィン		10.0
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル		2.0
香料		0.3
グリセリン		3.0
プロピレングリコール		5.0
トリエタノールアミン		1.0
PME-ext		1.0
精製水		全体で100となる量

【0025】

【発明の効果】本発明のメラニン産生不全症治療剤は、以上に述べたように構成されており、メラニン産生促進効果に優れたものであり、皮膚外用剤、経口投与剤など

として好適に使用することができ、白毛症および白斑症などのメラニン産生不全症を予防、改善することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

A 6 1 K 9/06

F I

A 6 1 K 9/06

G

(72) 発明者 久保 道德

大阪府堺市晴美台 2 丁 21 番 8 号

(72) 発明者 松田 秀秋

大阪府羽曳野市はびきの 4-14-23

(72) 発明者 飯沼 宗和

岐阜県岐阜市宇佐 4 丁目 3 番地 7 号